Lane Medical Library

Aus der Dermatologischen Abteilung
des Krankenhauses München-Schwabing
unter der Anleitung von Prof. Dr. Vonkennel

Der moderne Stand der Luesserologie

STANFORD UNIVERSI
NOV

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
ANTON KAIFEL
Volontärassistent zu München

MÜNCHEN 1938

Buchdruckerei L. Mößl, Inh. Fritz & Joseph Voglrieder, München 15, Hermann Linggstr. 12

Aus der Dermatologischen Abteilung
des Krankenhauses München-Schwabing
unter der Anleitung von Prof. Dr. Vonkennel

Der moderne Stand der Luesserologie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
ANTON KAIFEL
Volontärassistent zu München

MÜNCHEN 1938

Buchdruckerei L. Mößl, Inh. Fritz & Joseph Voglrieder, München 15, Hermann Linggstr. 12

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154015_0204

Bei Betrachtung dessen, was in den letzten Jahren das Interesse der Forschung auf dem Gebiet der serologischen Lues-Reaktionen beschäftigte, wird ersichtlich, wie gerade zu dem Gebäude der Flockungsreaktion in unermüdlichem Fleiße Baustein auf Baustein gefügt wurde. Immer neue Modifikationen und Variationen meistenteils schon bekannter Reaktionen bringt uns die diesbezügliche Literatur der neueren Zeit, denen meist eine Erhöhung der Ausbeute positiver Lues-Fälle bei Verminderung der Gefahr der Unspezifität nachgerühmt wird; vereinzelt tauchen auch Reaktionen auf, die als neuartig angesehen werden können. Größere Stille dagegen herrscht in dem an sich sehr viel älteren Reiche der Komplementbindung. Die Forschung beschränkt sich hier im großen und ganzen nach wie vor auf die Ergründung des Wesens der Wa.-R. und sucht deren Grundlagen zu bestimmen und ihre Spezifität zu erhöhen. Es liegt in der Natur der Sache, daß hier die Problemstellung nicht nach einer neuen Reaktion geht, wenn auch eine möglichste Vervollkommnung der vorhandenen angestrebt wird. Denn die Reaktion war da, und man wußte nicht recht, worum es sich eigentlich handelte; und heute sind die Akten über diesen Fragenkomplex noch nicht geschlossen.

Als Bordet-Gengou ihre Komplementbindungsreaktion bei zahlreicher bakteriellen Infektionen mit Erfolg verwandten, glaubten sie an das Zusammenspiel von Antikörpern und Antigenen auch bei der Lues. Wenn es aber trotzdem zu keiner brauchbaren Lues-Reaktion kam, so ihrer Meinung nach nur deshalb, weil die Erreger nicht bekannt, somit ein bakterielles spezifisches Antigen

nicht verfügbar war. Fünf Jahre später gelang Wassermann, Neisser und Bruck, die Herstellung eines solchen Antigens in Form von wässerigen Extrakten spirochätenhaltiger luischer Organe. Ein anderes Aussehen bekam die Sache aber, als man die Tatsache feststellte, daß zwar die Reaktion für luische Sera charakteristisch ist, daß aber als Antigen nicht notwendigerweise luisches Gewebe verwendet werden muß (Weygandt, Levaditti, Weil, Braun u. a.).

War schon durch diese Angaben die ursprüngliche Annahme, daß es sich bei der Lues-Reaktionn um eine Antikörper-Antigen-Bindung von der Art handle, wie Bordet-Gengou sie bei bakteriellen Infektionen nachgewiesen haben, erschüttert, so wurde sie noch unwahrscheinlicher durch zwei prinzipielle Befunde von Landsteiner, Müller und Pötzl. Diese Autoren fanden gleiche Reaktionen wie mit Lues-Serum auch mit Serum von Kaninchen, die mit Dourine oder Trypanosoma gambiense infiziert wurden. Maßgebend aber für die weitere Entwicklung der Serodiagnose war die Mitteilung, daß die alkohollöslichen Bestandteile normaler Organe Antigene seien und besonders alkoholische Herzmuskelextrakte sich gut als Antigen für die WaR eigneten. Sie konnten den Nachweis führen, daß alkoholischer Herzmuskelextrakt von einem luisch nicht Infizierten von ebenso starker und spezifischer Wirksamkeit ist wie wässerige luische Organextrakte. Anderen Autoren (Levaditti, Yamanouchi) gelang es bald, auch aus Normallebern durch Alkohol antigenfähige Substanzen zu extrahieren.

So stand man vor der rätselhaften Tatsache, daß Lues-Serum mit gewissen Lipoidextrakten, die aus normalen nichtluischen Organen, besonders aus Herzen, bereitet werden, in ähnlicher Weise, d. h. unter Komplementbindung, reagiert, wie dies von Bordet-Gengou bei Seren von bakteriell infizierten Menschen oder Tieren mit dem spezifischen bakteriellen Antigen nachgewiesen worden war. Damit aber fiel die Meinung, daß es sich bei dem serologischen Lues-Nachweis um einen solchen von Spirochäteneiweißantikörpern handle.

Weil und Braun zogen den entsprechenden Schluß daraus und nahmen an, daß bei Lues durch Gewebszerfall im erkrankten Organismus Lipoide frei würden und zu Antikörperbildung führ-

ten und daß die Reagine der WaR eben die Antikörper gegen körpereigene Lipoide seien.

Diese Ansicht mußte allerdings wiederum Theorie bleiben, solange die Herstellung solcher hypothetischer Lipoidantigene nicht gelang. Einen Schritt weiter aber schien man zu kommen, als Landsteiner und Sims in für diese Frage grundlegenden Arbeiten gezeigt hatten, daß gegen die Lipoide der sogenannten heterogenetischen Antigene (Meerschweinchen-Typus) Lipoidantikörpererzeugung dann regelmäßig gelingt, wenn das Lipoidantigen vor Injektion in die Kaninchenvene mit Eiweiß, z. B. Schweineserum gemischt wurde. Noch besser konnte diese Theorie fundiert werden, als H. Sachs, A. Klopstock und Weil die Entdeckung machten, daß es tatsächlich möglich sei, Lipoidantikörper gegen Lipoide arteigener Organe zu erzeugen. Auf Grund ihrer Injektionen von Gemischen alkoholischer Kaninchenorganextrakten mit Schweineserum in die Ohrvene von Kaninchen fanden sie, daß im Blutserum dieser Kaninchen eine Veränderung auftrat, die durchaus der syphilitischen Blutveränderung beim Menschen entsprach. Die so erhaltenen Kaninchensera zeigten den Charakter von Antissera, d. h. sie wirkten stark auf dieselben Organextrakte ein, mit denen das syphilitische Blutserum reagiert, gleichgültig welche Methode des Nachweises (Komplementbindungs-, Trübungs-, Flockungs-Reaktionen) gewählt wurde. Die Autoren zogen auch daraus den Schluß, daß in diesem Experiment das Modell des imunisatorischen Geschehens beim syphilitischen Infektionsprozeß zu sehen sei. Hier wie dort handle es sich um Lipoidantikörper, die durch gleichzeitige Einwirkung eigener, respektive arteigener Organlipoide und einer für die Schlepperrolle geeigneten Eiweißart entstehen. Dem Schweineserum im Experiment entspräche als Eiweißkomponente bei der syphilitischen Infektion die Spirochaeta pallida. Allerdings hatten sie dabei dem Experiment noch eine weitere Annahme supponiert, nämlich die, daß dem Spirochaeteneiweiß eine besondere Eigenart zukomme, die dem Eiweiß anderer Bakterienarten fehle. Doch ließ sich zweifellos durch diesen supponierten besonderen Charakter des Spirochäteneiweißes gut erklären, daß es gerade bei Syphilis zu Lipoidantikörperbildung kommt, und nicht auch bei irgend einer anderen, mit Organzerfall einhergehenden Erkrankung.

Aber auch diese Annahme des Spirochäteneiweißes als eines exzeptionell guten Aktivators wurde bereits wieder durch die Versuche Doerrs und Hallauers über heterogenetische Lipoidantikörperbildung erschüttert, da diese zeigen konnten, daß die verschiedensten Bakterien zur Aktivierung des Lipoidantigens geeignet sind. Auch war es bisher beim Menschen nie gelungen, durch das kombinierte Lipoid-Eiweißinjektionsverfahren Lipoidantikörper wie beim Kaninchen zu erzielen. Des weiteren erfuhr auch die Annahme von der tatsächlichen Darstellung solcher Lipoidantikörper beim Kaninchen auf dem genannten Wege eine Verringerung an Beweiskraft gegenüber der Tatsache, daß die Mehrzahl der Kaninchenseren von vorneherein positiv sind.

Im Verfolg seiner Theorie vom Primat der spezifischen Lipoidantigen-Antikörperfunktion hat nun H. Sachs nachgewiesen, daß die Art der Extraktverdünnung, bzw. der kolloidale Zustand des Antigens eine rein sekundäre Bedeutung gegenüber der spezifischen Lipoidantigen-Antikörperreaktion habe. Er hat in gemeinschaftlich mit Bock ausgeführten Untersuchungen zu zeigen vermocht, daß rasch hergestellte, feindisperse Extraktverdünnungen die mit Lipoidantikörpern oder mit syphilitischem Blutserum nicht sinnfällig reagieren, trotzdem Antikörper binden. Der Antikörper wird nämlich verbraucht, und beim späteren Zusatz einer langsam hergestellten grobdispersen Extraktverdünnung findet bei Komplementzusatz eine Komplementbindung nicht mehr statt.

Es besteht demnach nach Sachs kein Zweifel, daß das Primäre die spezifische Lipoidantigen-Antikörperfunktion ist, daß sich diese aber erst in Komplementbindung oder Ausflockung äußert, wenn der erforderliche grobdisperse Zustand vorhanden ist, der zu einer Alteration der Serumglobuline führt; die letztere verleiht dem Vorgang erst Ausdrucksfähigkeit.

Während also nach Sachs der physikalisch-chemische Zustand des Lipoidantigens zwar eine, wenn auch nur sekundäre Rolle für den Ausfall der WaR spielt, scheint derselbe nach Arbeiten von J. Györffy und K. Lissak (1935) beim Serum primär von Bedeutung zu sein. Ausgehend von der Erfahrungstatsache, daß die WaR nicht nur bei der Syphilis, sondern auch bei manchen anderen Krankheiten und verschiedenen pathologischen und physiologischen Zuständen des Organismus positiv ausfallen

kann, nehmen sie an, daß die positive WaR nicht durch das Auftreten spezifischer Antikörper bedingt sei, sondern kommen auf Grund besonderer Experimente zu dem Resultat, daß es sich bei den serologischen Vorgängen bei der WaR um physikalisch-chemische Umwandlungen der Eiweiskörper im Serum handle, die gewisse spezielle Eigenschaften besitzen.

Sie haben zu diesem Zweck bei einer Gruppe von Hunden eine Laparatomie, bei einer zweiten Gruppe eine Heteroprotein-Injektion (5-10 ccm Milch intramuskulär), schließlich bei einer dritten Gruppe eine Adrenalininjektion intraperitoneal (1 mg pro kg Körpergewicht) ausgeführt. Bei sämtlichen Versuchstieren wurde vor der Behandlung und in gewissen Zeitabständen nach ihrer Ausführung die WaR angestellt, ferner wurden die Eiweißfraktionen des Blutplasmus quantitativ festgestellt.

Dabei zeigte sich übereinstimmend bei sämtlichen Tieren als Folge der Vorbehandlung das Auftreten einer positiven WaR und gleichzeitig eine bedeutende Erhöhung des Fibrinogengehaltes des Blutes; mit der Rückkehr zu normalen Fibrinogenwerten wurde auch die WaR regelmäßig wieder negativ.

Nun wird zwar das Fibrinogen beim Blutgerinnungsvorgang ausgefällt, es ist also in dem zu untersuchenden Serum nicht mehr vorhanden, und es restieren nur die Serumeiweißkörper im Serum. Die Verfasser nehmen jedoch an, daß diese verschiedenartig dispergierten Serumeiweißkörper in vivo durch allmähliche Umbildung der am gröbsten dispergierten Eiweißanteile, insbesondere des Fibrinogens, entstehen. Da diese, wie die Versuche zeigen, abnorm labilen Serumeiweißkörper bei positiver WaR vermehrt sind, andererseits auch der Fibrinogengehalt erhöhte Werte zeigt, wird die Entstehung dieser Serumeiweißkörper aus dem Fibrinogen gefolgert. Diese Substanzen stehen ja auch in ihren Eigenschaften dem Fibrinogen bedeutend näher als die labilsten Eiweißkörper normaler Sera und besitzen wie das Fibrinogen eine außerordentliche Labilität, bzw. gesteigerte Ausflockbarkeit, die sich besonders den Lipoiden gegenüber äußert; deshalb beobachtet man in der ersten Phase der Reaktion mit Organlipoiden eine irreversible Präcipitation, als deren Folge die Komplementadsorption zu betrachten ist.

Blutgerinnung und die erste Phase der WaR sind parallele Vorgänge, die durch verwandte Substanzen ausgelöst werden. Besitzt doch die Thrombokinase lipoidähnliche Eigenschaften, Lipoide wieder bringen die erwähnten labilen Serumeiweißkörper zur Präcipitation. Das Fibrinogen ist allerdings labiler als die bei der WaR mitwirkenden Serumeiweißkörper; deshalb sind für raschere Präcipitation der letzteren mehr Lipoide notwendig als für die Ausflockung von Fibrinogen allein. Abschließend betonen die Verfasser, daß der positive Ausfall der WaR im allgemeinen auf eine Vermehrung der Fibrinogenproduktion zurückzuführen ist.

Die Vorgänge, wie sie bisher für die Komplementbindungsreaktion beschrieben wurden, spielen für die Flockungsreaktionen eine noch größere Rolle. Letztere, schon frühzeitig nach der Entdeckung der WaR erstrebt, während der Kriegszeit zum ersten Mal mit Erfolg versucht, wurden erst mit den Arbeiten von E. Meinicke, H. Sachs und W. Georgi in die Serodiagnostik der Syphilis eingeführt. Die Tatsache, daß es bei ihnen im positiven Fall zu einer direkt sichtbaren Ausflockung und Trübung kommt, macht es leicht erklärlich, daß die Zustandsänderung hier viel intensiver vor sich gehen muß wie bei der Komplementbindung, die unter Umständen nur einen Indikator für einen subvisiblen Vorgang darstellt. Bei der Analyse der bei den Flockungsreaktionen entstandenen Präcipitate hat sich gezeigt, daß das Präcipitat einen Komplex von Antigenlipoiden und Serumeiweißstoffen darstellt, die von einer gewichtigen Gruppe von Autoren (Sachs, Sahlmann, Weisbach, Otto, Winkler) für die fraglichen Lipoidantikörper angesehen werden.

Diese Auffassung aber von der WaR und den Flockungsreaktionen als Reaktionen von Lipoidantigen und Antikörpern erfährt eine Einschränkung, wenn man die Tatsache berücksichtigt, daß das positive Ergebnis bei ungeeigneter Extraktbeschaffenheit oder bei Variationen der quantitativen Versuchsbedingungen leicht auch nicht-syphilitische Erkrankungen treffen kann, so besonders: Framboesie, Trypanosomen-Erkrankungen, Lepra, Malaria. Es handelt sich hier um die sogenannten unspezifischen Reaktionen.

Bei diesen Erkrankungen also liegen Veränderungen im geweblichen Geschehen vor, die denen bei Syphilis zum mindesten ganz ähnlich zu sein scheinen. Die Sachs'sche Hypothese nimmt

auch hier an, daß Lipoidantikörper im menschlichen Organismus durch freiwerdende Gewebslipoide im Verein mit artfremdem Parasiteneiweiß gebildet werden, oder daß es durch direkte immunisatorische Wirkung der Krankheitserreger zu einer entsprechenden Lipoidantikörperbildung kommt. Zwei Faktoren sind hier in Betracht zu ziehen: Einmal die immunologische Verwandtschaft einer Krankheit mit Lu., ferner die Labilität der Sera, die sich in leichter Fällbarkeit der Serumglobuline und dadurch auch in großer Reaktionsbereitschaft in kolloidalen Antigenen ausdrückt. Nach Sachs und Altmann muß diese Labilität von besonderer Art sein, da Seren von verschiedenen Krankheiten erhöhte Labilität zeigen und trotzdem nur ausnahmsweise positive WaR ergeben.

Von den Krankheiten, die für eine unspezifische Reaktion auf Grund immunologischer Verwandtschaft zur Lu. in Betracht kommen, sind zunächst die zu nennen, die häufig eine positive WaR machen. Zu ihnen gehört in erster Linie die Framboesia tropica. Diese Infektionskrankheit scheint zunächst etwa in gleicher Weise wie die Lu. positive Reaktionen zu ergeben, nämlich in fast 100% bei unbehandelten Fällen mit ausgebreiteten Erscheinungen, in geringerer Häufigkeit bei behandelten Fällen oder bei isolierten Herden (Bruck, Hoffmann, Baermann, Wetter u. a.). Da diese Krankheit mit Lu. jedoch innige Verwandtschaft aufweist, wird hier von einer eigentlichen „Unspezifität" nicht gesprochen.

Seitdem durch v. Wagner-Jauregg im Jahre 1925 die Malariatherapie eingeführt wurde, hat die Malaria auch für unsere Länder eine besondere Bedeutung, insoferne man nach Anwendung der therapeutischen Impfung mit Malaria mit der Wertung einer positiven WaR noch lange Zeit vorsichtig sein muß. Viele Autoren (Michaelis, Lesser, Much, u. a.) finden positive Resultate bei dieser Krankheit in großer Häufigkeit. Besonders zeigten sich letztere zur Zeit der ersten Invasion der Tertiana-Parasiten und würden mit dem Verschwinden der Plasmodien durch Chininmedikation (aber nicht durch Chinin an und für sich!) wieder negativ. Andererseits stellt wieder ein so guter Kenner wie Harrison in einer persönlichen Mitteilung auf der ersten Kopenhagener Serumkonferenz das Vorkommen echter, nicht durch technische Fehler hervorgerufener WaR bei Malaria tertiana und tropica auf Grund von Untersuchungen an mehreren hundert Fällen

auch während des akuten Stadiums in Abrede. R. Müller, Horn u. a. fanden den Beginn der positiven Reaktion meist erst zur Zeit des 4. (bis 6.) Anfalls, raschen Anstieg meistens bis zur kompletten Positivität, rasches Abklingen nach Chinin-Darreichung, seltenes Überdauern, gelegentlich kurzes Aufflackern nach der negativen Phase. Sie betonen ausdrücklich, daß diese Regel nach ihren Untersuchungen auch für nicht luische Fälle gilt, die der Malariatherapie unterworfen wurden.

Bei Infektion mit Febris reccurens-Spirochäten, die heute ebenfalls therapeutisch Verwendung finden, erhielten Korschum und Leibfried mit Lues-Extrakt 50% positive Resultate.

Auch bei Fleckfieber scheint es sich um echte Lip-Affinität zu handeln. Gottschlich, Schürrmann u. a. berichten über den hohen Prozentsatz positiver Ausfälle zur Zeit der Acme, ähnlich wie bei der Impfmalaria.

Minder regelmäßig als bei den Protozoen-Erkrankungen ist der positive Ausfall der WaR bei Lepra; aber er findet sich doch so häufig, daß sich diese Krankheit wohl auch immunologisch jenen anzureihen scheint. Eine gewisse Abgrenzung dieser Krankheit von Lu. erlaubt nach Frugoni und Pisani die Tatsache, daß Lepraserum häufig auch mit Lepromextrakten und Tuberkulin reagiert, überhaupt mehr „polyvalent" ist. Einen anderen Unterschied gaben Nikolan und Banciu an: Bei Verdünnungen zeigt Lu Serum meist bei 1 50 keine Reaktion mehr, Lepra dagegen reagiert oft noch bei 1/200 Verdünnung.

Zu den Krankheiten, die gelegentlich eine positive Reaktion hervorrufen, gehört auch das Ulcus molle. Die positive Reaktion bei dieser Krankheit hat eine besondere Bedeutung, da hier die Abgrenzung vom Primäraffekt erschwert werden könnte. Die Reaktionen sind aber, wie F. Lesser, E. Hoffmann u. a. berichten, nur schwach und flüchtig. Sollte es sich jedoch im Einzelfalle um eine echte Reaktion bei Sklerose handeln, so ließe sich wohl ohne weiteres durch kurzes Zuwarten die Entscheidung treffen, da die Frist zur Abortivkur ohnedies bereits überschritten wäre.

Ausnahmsweise findet man auch einmal positive Reaktion der WaR bei Tuberkulose, malignen Tumoren, Ikterus, im Reaktionsfieber nach parenteralen Eiweißinjektionen und bei Gravidität.

Eine positive Reaktion bei Tbc. gehört zu den größten Seltenheiten. Rüschner und Dulancy fanden bei Kindern in acht bis zehn Prozent der Fälle ein positives Resultat. A. Klopstock und Hilpert sehen unter 453 Tbc-Fällen 10 positive Resultate, eine Zahl, die bei der Verbreitung der Lu. nichts Auffallendes hat.

Mußten die bisher besprochenen Erkrankungen immerhin als zur Spirochäta pallida in immunologischer Verwandtschaft stehend angesehen werden, so kann dies von der zweiten Gruppe Krankheiten mit „unspezifischen" Reaktionen nicht mehr gesagt werden. Es handelt sich hier um das maligne Neoplasma, den Ikterus, die Gravidität und das Reaktionsfieber nach parenteralen Eiweißinjektionen. Die Ätiologie der unspezifischen Reaktionen ist hier nicht eindeutig. Bei Neoplasmen liegen nach den Untersuchungen von Abderhalden, E. Freund u. a. komplizierte serologische Verschiebungen vor, für Gravidität weisen Esch und Wieloch auf eine Störung des Lipoidstoffwechsels hin. Jedenfalls hat sich gezeigt, daß die Seren dieser Zustände nicht so selten mit Herzlipoidantigenen reagieren. Trotzdem zeigen praktische Ergebnisse, daß es sich bei der ganzen Gruppe kaum vorwiegend um „Lip-Affinität" handeln dürfte; denn bei Vermeidung von Irrtümern durch Anwendung der entsprechenden Methode, Sicherung durch Begleitreaktionen („kombinierte Untersuchung"), Berücksichtigung der klinischsen Tatsachen, lassen sich Fehlresultate weitgehend herabdrücken. So zeigten auf der 2. Kopenhagener Serumkonferenz die WaR von Harrison-Wyler und die M. B. R. bei 80 Graviditäten nicht ein einziges Mal auch nur ±.

Die Reaktionsfähigkeit der in Frage stehenden Seren zeigt sich aber ebenso sehr, wie Herzlipoidantigenen gegenüber, noch deutlicher gegenüber anderen, zum Lues-Nachweis nicht geeigneten kolloidalen Systemen. Die hierzu dienenden Verfahren werden als „Labilitätsreaktionen" (H. Sachs) zusammengefaßt: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit von Fåhraeus, Lezithinreaktion mit $CaCl_2$ von H. Sachs und A. Klopstock, Reaktion von Darányi usw.

Allen diesen Seren ist gemeinsam, daß es sich um Zustände handelt, die zu besonders ausgeprägter Globulinlabilisierung führen und daß eine Antikörperbildung auf keinen Fall in Betracht

kommt. R. Müller vermutet die Ursache der meisten Unspezifitäten zwischen den beiden Extremen der einfachen Globulinlabilisierung einerseits und der charakteristischen „Lipaffinität" bei Protozoenkrankheiten andererseits.

Für die Neoplasmen genügt wohl der allgemeine Hinweis, daß die Serumlabilität, vor allem bei fortgeschrittenen Fällen, mit mindestens schon eindeutiger Diagnose störende Grade erreicht. Die praktische Bedeutung dieser Tatsache scheint aber nicht so groß zu sein, da bei derartig schweren Erkrankungen eine antisyphilitische Kur ohnedies nicht mehr im Vordergrund der Behandlung stehen kann. Bei beginnenden Fällen kommt stark positive unspezifische WaR wohl kaum vor.

Bei Gravidität wird über ein starkes Vorwalten unspezifischer Resultate berichtet. Etliche Autoren (Willenbücher, Klaften) vertreten eine andere Ansicht, doch zeigen die Erfahrungen von Kopenhagen, daß die Unspezifität bei manchen Methoden an Zahl und Stärke die Fehlresultate bei Tbc. übertrifft. Die Unspezifitäten steigen besonders in den letzten Monaten der Schwangerschaft, andererseits kann zur Zeit der Entbindung eine positive Reaktion verschwinden (R. Müller). Es wird daher geraten, auch aus serologischen Gründen die Untersuchung des Serums sobald als möglich vorzunehmen, abgesehen von den besseren Aussichten für das erwartete Kind bei frühzeitiger Behandlung.

Ikterus und andere schwere Allgemeinerkrankungen werden je nach dem Grade ihrer Labilitätssteigerung das Fehlresultat beeinflussen können, aber höhere Grade des Reaktionsausfalls werden wohl nur bei hohem Fieber erreicht. Eine serologische Entscheidung kann hier aber gewöhnlich bis nach der Entfieberung verschoben werden.

Eine weitere Erscheinung, die nicht so selten unspezifische positive Ausfälle verursacht, soll hier im Rahmen des Abschnittes über Unspezifität Erwähnung finden: Die Eigenhemmung oder Autotropie, d. i. die Fähigkeit, an und für sich ohne Antigenzusatz Komplement zu binden und somit unspezifische positive Reaktionen zu machen. Von einem eigenhemmenden Serum spricht man aber erst dann, wenn diese Eigenschaft einen so hohen Grad erreicht, daß sie trotz Amboceptor- und Komplementüberschuß in Erscheinung tritt. Die Ursachen hierfür sind mannigfaltig. Abge-

sehen von schweren Allgemeinerkrankungen werden sie wohl meist in einem schlechten Komplement liegen. Auch zu alte Seren führen infolge Eigenhemmung zu unspezifischen Ausfällen. Selbst dort, wo die Eigenhemmung geringer als die Reaktion des betreffenden Serums mit Antigen ist, wo demnach gewissermaßen nach Abzug der Eigenhemmung noch ein Teil der Komplementbindung mit Bestimmtheit auf eine Reaktion zwischen Serum und Antigen zurückzuführen ist, ist nach R. Müller Autotropie in einem gewissen Grade als Hinweis auf die mögliche Unspezifität der Reaktion anzusehen. Eigenhemmung findet sich ferner häufig bei Lu. aller Grade bei sonst klinisch Gesunden. Doch ist nach Michaelis und R. Müller Eigenhemmung kein ausgesprochenes Lu.-Symptom, wie Hecht, Trinchese und Hesse angaben, von denen letzterer sie sogar zur Grundlage einer Lu.-Diagnostik machen wollte. Auch bei aktivem Serum findet sich Eigenhemmung. Ein besonderes Verfahren zur Erkennung und Beseitigung der Eigenhemmung gab Sachs an. Er versetzt eigenhemmende Sera mit 8,2 Teilen $^{n}/300$ HCl, zentrifugiert nach $^{1}/_{2}$-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur die hiebei ausfallenden labilsten Globuline, die Träger der Eigenhemmung, ab und salzt mit 0,8 Teilen 10%-iger NaCl-Lösung auf. Diese Angaben werden von Eicke und Marcialis bestätigt.

In diesem Zusammenhang ist auch eine Arbeit von E. Rajka aus dem Jahre 1935 von Interesse, die sich mit der echten und der Scheinseronegativität (latenten Seropositivität) also eigentlich einer Unspezifität im ungekehrten Sinn, befaßt. Rajka schließt sich zunächst der allgemeinen Ansicht an, daß die komplementbindenden und präcipitierenden Antikörper infolge der Einwirkung der Spirochäten wahrscheinlich im reticulo-endothelialen Apparat entstehen. Der Spirochätenherd kann sich im R. E. A. selbst oder außerhalb dessen befinden.

Auf Grund dieser Anschauung kann eine negative Seroreaktion bedeuten: mangelnde Bildung von Antikörpern oder endgültiges Verschwinden oder auch, daß die Behandlung die antikörpererzeugende Tätigkeit der Spirochäten lähmt. Sie kann aber auch bedeuten, daß die Antikörper nur aus dem Blute verschwunden sind, an ihrer Bildungsstätte selbst sind sie auffindbar; von hier aus werden sie auf gewisse Einwirkungen (Injektion vasoaktiver

Substanzen wie Adrenalin, Ephedrin, Muskelextrakte, Ultraviolettbestrahlungen) in die Blutbahn hinausgetrieben (Antikörperverteilung). Hier ist also der Fall gegeben, daß eine WaR negativ ausfällt, obwohl Infektionserreger und demgemäß ihre Gifte (Ausscheidungsprodukte) sich noch im Körper befinden, also keine echte, sondern eine Scheinnegativität, dem äußeren Anschein nach eine Unspezifität im umgekehrten Sinn.

Nun haben die erwähnten vasokonstriktorischen und vasomotorischen Substanzen, die den R.E.A. beeinflussen, die Eigenschaft, daß sich unter ihrer Einwirkung sowohl eine Steigerung der Antikörper, als auch eine Abschwächung derselben einstellen kann, und zwar binnen einer Stunde. Dasselbe Phänomen wurde auch nach U.V.-Bestrahlungen beobachtet. Zur Erklärung der Abschwächung können Hemmungsstoffe angenommen werden, die die Einwirkung der Antikörper paralysieren. Diese fraglichen Hemmungsstoffe sind mit den entzündungsabschwächenden Substanzen, die nach entzündlichen Einwirkungen im Organismus entstehen, nicht identisch.

Zur Entscheidung der latenten Seropositivität stehen zur Zeit nur Provokationsversuche durch Anwendung von vasoaktiven Substanzen zur Verfügung, die so ausgeführt werden, daß vor der Injektion, dann eine halbe Stunde und eine Stunde nach der Injektion Blutentnahme stattfindet. Die einzelnen Fraktionen werden dann einer neuerlichen Untersuchung unterzogen.

Zum Schlusse dieses Kapitels soll auch noch die Frage behandelt werden, aus welchen Gründen in manchen Fällen von sicher nachgewiesener Lu. allein die Komplementbindungsreaktion, in anderen isoliert die Flockungsreaktion ein positives Ergebnis zeigt. Zu dieser Frage hat M. Niethammer in einer Arbeit aus dem Jahre 1935 auf Grund experimenteller Untersuchungen Stellung genommen.

Er untersucht zunächst die Frage, ob hemmende Stoffe im negativen Serum eine Einschränkung der Reaktionsfähigkeit bei den einzelnen Methoden des serologischen Luesnachweises zu veranlassen vermögen und erforscht den Einfluß, den einerseits die Komplementbindung, andererseits die Flockung durch die Verdünnung der antikörperhaltigen Seren mit normalem Blutserum an Stelle der Kochsalzlösung erfährt.

Bei der WaR ergibt diese Versuchsanordnung eine deutliche Abschwächung der Komplementbindung, während bei der Citocholreaktion und bei der Sachs-Georgi-Reaktion die Flockung meist unbeeinflußt bleibt, in manchen Fällen sogar an Stärke zunimmt. Wenn das zur Verdünnung benützte Serum auf 65 Grad erhitzt wird, nimmt seine eigenhemmende Wirkung auf die Komplementbindung ab, ohne allerdings vollständig zu verschwinden. Diese Abschwächung der WaR ist nicht auf den Gehalt des Serums an Hämolyse-vermittelnden Bestandteilen zurückzuführen, da die hemmende Serumwirkung sich nur dann bemerkbar macht, wenn sie in der Komplementbindungsphase interferiert, während bei nachträglichem Zusatz des Serums zusammen mit dem hämolytischen System die Abschwächung nur in geringem Grade, meist überhaupt nicht, erkennbar wird. Durch Verdünnung mit normalen Kaninchenserum kann derselbe Einfluß auf Komplementbindung und Flockung bei der durch Kombinationsantisera (Rinderherzextrakt und heterogenetische Antisera) bedingten Komplementbindung erzielt werden; allerdings reagieren nicht alle zur Verdünnung benützten Kaninchenseren gleichmäßig stark.

Für die Praxis des serologischen Luesnachweises schließt der Verfasser aus der Gesamtheit seiner Ergebnisse, daß bei hohem Antikörpergehalte die größere Empfindlichkeit der Komplementbindung in starken Serumverdünnungen erkennbar wird, während bei schwachem Antikörpergehalte sich die Flockung als das empfindlichere Verfahren erweist, weil bei starker Serumkonzentration das Serum als solches die Komplementbindung abschwächt, während es die Flockung nicht beeinflußt oder sogar verstärkt.

Sind so die Möglichkeiten unspezifischer und unsicherer Ausgänge ziemlich groß, so können in der Praxis insbesondere die wichtigen Labilitätsreaktionen doch durch entsprechende Versuchsanordnung weitgehend, ja fast entscheidend, unterdrückt werden. Die Gefahren der Scheinseronegativität und die anderen isolierter positiver WaR bei negativer Flockungsreaktion und umgekehrt hat man, wie oben gezeigt, auszuschalten gelernt. Die Kunst aber, nur die spezifischen Antigen-Antikörperreaktionen zum Ausdruck kommen zu lassen, beruht auf empirischer Erprobung, die die Bedingungen so zu gestalten bestrebt sein muß, daß ein für Syphilis charakteristisches Gepräge resultiert. Wenn auch die Schwierig-

keiten dadurch gesteigert werden, daß diejenigen Faktoren, die die Komplementbindung oder Ausflockung verstärken, innerhalb ziemlich weiter Grenzen auch zu einer verstärkten Empfindlichkeit bei den Labilitätsreaktionen führen, so gilt auch dies nach R. Müller und Robert Brandt nicht unbedingt. Es besteht vielmehr die Möglichkeit, die kolloidale Einstellung der Lipoidextrakte durch entsprechendes Studium chemisch-physikalischer Gesetzmäßigkeiten soweit zu entwickeln, daß einerseits die Reichweite bei Lues-Fällen besonders groß und andererseits die Unzpezifität verschwindend klein wird. Dies aber ist ein auf Empirie beruhendes, rein technisches Problem; der Fortschritt ist vor allem an die umfassende Erforschung optimaler Antigene, die Durchführung der Versuche an die minutiöse Einhaltung des technischen Details gebunden.

Das Bestreben, eine höchstmögliche Empfindlichkeit bei bestmöglicher Vermeidung unspezifischer Ausfälle zu erreichen, hat nun sowohl bei der Komplementbindung wie auch bei den Flokkungsreaktionen zu einer großen Zahl von Variationen und Modifikationen geführt, die aber jeweils alle auf dem gleichen Prinzip aufgebaut sind. Von einer Variation der Originalmethode wird bei allen Verfahren gesprochen, die das Arbeiten mit inaktivem Serum, Meerschweinchenkomplement und hämolytischem Tierserum als Amboceptor beibehalten haben, wenn auch sonst verschiedene Änderungen getroffen worden sind. Demgegenüber gibt es Methoden, die das hämolytische System ganz oder teilweise aus dem Patientenserum beziehen und auf den Zusatz von Meerschweinchenserum oder Amboceptor oder von beiden verzichten (Stern, Hecht) und somit den ganzen Aufbau der Originalmethode geändert haben. Diese Verfahrensarten werden als Modifikation bezeichnet.

Die ursprünglichen Angaben von Wassermann, Neisser und Bruck schreiben das Arbeiten mit inaktivem Patientenserum vor in fünffacher Verdünnung mit einem wässerigen Lues-Leberextrakt und zehnfach verdünntem, frischen Meerschweinchenserum, und zwar je in einer Menge von 1 ccm, eine Stunde im Brutschrank bei 37 Grad gehalten (1. Phase „Bindung"). Hierauf wird mit 2 ccm einer aa-Mischung einer 5 % igen Hammelblutkörperchensuspension und verdünntem Hammelblut lösenden Kaninchenserum versetzt. Alle Verdünnungen erfolgen mit 0,85 % iger NaCl-

Lösung. Nach einer weiteren Stunde Brutschrankaufenthaltes (2. Phase „Lösung") erfolgt die Ablesung der eingetretenen, bzw. unterbliebenen Hämolyse, also des Freibleibens oder Gebundenseins des Komplements.

Die Variationen und Modifikationen der Originalmethode beziehen sich nun auf die Verminderung der Gesamtmenge, die Ausarbeitung von neuen quantitativen Techniken, die Verwendung mehrerer Antigene und deren Einstellung, die Dosierung des Serums, das hämolytische System des Patientenserums, die Verwendung aktiven statt inaktiven Serums, den Gebrauch bestimmter, immergleicher Mengen von Komplement oder Auswertung des Komplements, verschiedene Temperaturen beim Bindungsvorgang, verschiedene Ablesungstermine.

Zunächst sollen die Verfahren mit verminderter Gesamtmenge (bis Hälfte der Menge der Originalvorschrift, Viertelmengen), die Tropftechnik von Müller, in neuerer Zeit eine Mikromethode mit Kapillarpipette von Donald in Betracht gezogen werden. Sie haben sämtliche den Nachteil, daß, je kleiner die absoluten Mengen sind, umsomehr sich naturgemäß kleine Schwankungen in den zugesetzten Reagenzien geltend machen.

Die quantitativen Methoden mit Variation der Antigen-, Patientenserum-, Komplementmenge, Bestimmung des Hämolysegrades werden von den einen Autoren (Spiethoff, Ruediger, Kilduffe, Loyko) empfohlen, von anderen wie Thaysen als wertlos abgelehnt. In letzter Zeit wurde von O. Bier über die Möglichkeit einer neuen quantitativen Technik der WaR berichtet, die auf der negativ machenden Wirkung der Komplementkomponenten beruht. Mit Hilfe der Komplementfraktionen ist es möglich, eine positive WaR in eine negative zu verwandeln.

Fünf Röhrchen werden mit 0,1 ccm Serum (30 Minuten bei 56 Grad erwärmt) mit $1^1/_2$ Einheiten Komplement und 0,4 ccm Extrakt aufgestellt; nach einer Stunde im Thermastaten bei 37 Grad kommt in das zweite Röhrchen 0,05 ccm des durch 5 Minuten bei 56 Grad inaktivierten Kobraserums, in das dritte Röhrchen 0,05 ccm des „Ammoniakserums" und in das vierte Röhrchen 0,05 ccm der „Serumhefe".

Schwach positive Sera (+) sind nun solche, die nicht imstande sind, Komplementbindung mit der 4. Komponente zu erzielen, aber

sie können mit hitzeinaktiviertem Serum negativ gemacht werden. Mittelstark positive Sera (+-+) lassen die 4. Komponente aus, werden aber durch das „Ammoniakserum“ und „Serumhefe“ negativ. Stark positive Sera (+++) können beim stärksten Grad nicht einmal durch Serumhefe negativ werden. Bei vergleichender Untersuchung mit dieser und der Technik von Sordelli-Miravent wird eine Überlegenheit der neuen Methode festgestellt.

Der wichtigste Fortschritt aber scheint nach dem Urteil erfahrener Autoren (R. Müller, Sonntag) einmal in der Verbesserung der Extrakte zu liegen, weil sie die Empfindlichkeit ohne Verminderung der Spezifität steigert, andererseits hat sich die Notwendigkeit der Verwendung mehrerer verschiedener Extrakte als notwendig und vorteilhaft herausgestellt, da beobachtet wurde, daß verschiedene Antigene, die sich in einer Reihe von Fällen als gleichwertig erwiesen haben, im Einzelfall divergente Ergebnisse liefern können, sodaß hin und wieder ein Luesfall mit einem, ein anderer mit einem anderen Antigen allein reagiert oder daß bei Verwendung mehrerer Antigene nur bei Verwendung von einigen davon sich ein positiver Ausfall zeigt. Die Deutsche Reichsvorschrift will daher wenigstens drei Antigene verwendet wissen und darunter soll womöglich mindestens ein alkoholischer Luesleberextrakt sein.

Mit dieser Methode wurde unstreitig die Sicherheit des Resultates bei gleichsinnigem Ausfall aller Antigene bedeutend erhöht, doch wird die Stellungnahme schwierig, wenn der Ausfall ungleichsinnig ist. Tatsächlich ist darüber bislang keine Einigung unter den Autoren erfolgt. Die einen wollen die Reaktion als positiv gelten lassen, wenn die Mehrzahl der Antigene positiv ausfällt, während anderen (Alexander) schon der positive Ausfall mit einem einzigen zur Stellung einer Luesdiagnose genügt. Diese Auffassung muß solange als nicht ungefährlich angesehen werden, als man mit Antigenen arbeitet, die, wenn auch nur ausnahmsweise, positiven Ausfall bei nichtluischen Erkrankungen geben können. Die Arbeiten R. Müllers mit einem durch einen längeren Reifungsprozeß besonders auf Lu. eingestellten und einem knapp vor dem Versuch verdünnten, jedoch aus dem gleichen Ausgangsmaterial hergestellten (Rinderherz) Extrakt zeigten, daß alle Lues-Fälle mit dem ausgereiften Extrakt stärker reagierten als mit dem frisch

bereiteten. Auf diese Weise war es möglich, spezifische von nicht spezifischen inkompletten Ausfällen zu unterscheiden. Fälle, die keine deutliche Differenz im Ausfall mit den beiden Extrakten aufwiesen, waren selten. In neuerer Zeit arbeitet er jedoch, wie auch Noguchi, Sormani, Boas, Kaup u. a. mit einem Extrakt, der auf das genaueste eingestellt wird.

Diese Einstellung der Antigene, d. h. die Ermittlung der optimalen Verwendungsart innerhalb der jeweiligen Vorschrift, ist am leichtesten bei alkoholischem Extrakt. Kaup sucht mit Hilfe eines negativen und eines schwach positiven Serums die niedrigste Extraktdosis, welche mit dem Serum die entsprechende Zahl von Komplementeinheiten bindet und die höchste, welche auch nicht Bruchteile einer Bindung bei negativem Serum ergibt. Ähnlich geht Kolmer vor.

Mario Guarnacci berichtet 1935 über eine erhöhte Empfindlichkeit der Bordet-Wassermann-Reaktion, wenn dem Extrakt Phenollösung in der Verdünnung 1:500 zugefügt wird. Die Untersuchungen wurden mit staatlichem Luesleberextrakt vorgenommen. 310 Sera wurden mit oder ohne Phenol untersucht und außerdem mit der Kahn-Reaktion kontrolliert. Der Phenolzusatz zu dem Antigen verstärkte den Grad der Empfindlichkeit, ohne je unspezifische Resultate ergeben zu haben. Dabei erwies es sich auf den Ausfall der Reaktion ohne Einfluß, ob man die Phenol-Antigenmischung eine Stunde reifen ließ oder nicht.

Bezüglich des Patientenserums hat in letzter Zeit Poehlmann eine besonders hohe Dosierung empfohlen. Andere wie Citron, Nielsen-Geyer arbeiten mit Dosen von 0,1 und 0,2. Noguchi, Kolmer, Boas, Peyre verwenden Verdünnungen von 0,5 bis 0,002. Auf diese Weise können sich, wie Spiethoff betont, Intensitätsänderungen im Laufe einer Kur dort dokumentieren, wo bei üblicher Serumdosis die Behandlung erfolglos erscheint.

Die Methoden mit aktivem Serum (ohne Zusatz von Komplement bzw. Hämolysin) verfolgen den Zweck, die Schwankungen des Eigenamboceptor auszuschalten, indem man ihn selbst (Bauer) oder das Eigenkomplement (M. Stern) oder beide zusammen (Hecht) für den Versuch verwendet. Wassermann und Bruck haben seiner Zeit bereits solche Möglichkeiten er-

wogen und abgelehnt. Später wies R. Müller darauf hin, daß der Gehalt des Patientenserums an Normalamboceptor selbst wieder schwankend sei und sich bei dieser Methode stärker als bei der Original-WaR geltend machen müsse. Auch das Fehlen der schwankenden Deviabilität des Eigenkomplements für das Menschenserum (Stern'sche Modifikation) hielt er nicht für bewiesen.

Die verbesserte Hecht-Reaktion, bei der während der Zeit der Bindung eine Kontrolle der hämolytischen Kraft jedes einzelnen Serums mit verschiedenen Blutmengen angestellt wird und dementsprechend zur zweiten Phase der Reaktion die Zugabe von Hammelblut erfolgt, ist dadurch imstande, jene Fälle zu erfassen, die sonst durch Überfluß an hämolytischem System negativ erscheinen. Überhaupt findet auf diese Art ein Ausgleich der Schwankungen des Amboceptors bzw. Komplementgehaltes statt. Es fallen daher für diese Modifikationen teilweise die Einwände gegen die Methoden von Bauer und M. Stern weg. Die Hecht-Methode hat sich daher in verschiedenen Variationen und verschiedenen Namen durchgesetzt, wenngleich auch sie nicht frei von Mängeln ist. Prüfungen dieser Methode ergaben nämlich bei Lu. eine höhere Ausbeute an positiven Reaktionen als die anderen Ausführungen der WaR, aber bei Nichtlu. zeigten sich einige unspezifische Ausfälle, und zwar auch in kompletter Stärke und ohne Vorliegen einer schweren Allgemeinerkrankung, sodaß der Wert des positiven Ausfalls bei Lu. dadurch stark beeinträchtigt wird. Nach Boas, Poehlmann u. a. scheint dies auch der Hechtreaktion eigentümlich zu sein.

Die Ursache dürfte darin liegen, daß bei der Bestimmung der hämolytsichen Kraft jedes Serums nicht unterschieden wird, welcher Anteil auf Amboceptor, welcher auf Komplement entfällt. Da aber Amboceptor und Komplement nur bis zu einem gewissen Grade einander vertreten können, wird sich bei verschiedenen Seren mit gleicher Lösungskraft, aber ungleicher Komplementmenge der Eintritt der Komplementbindung verschieden auswirken und unter Umständen bei sehr geringer Komplementmenge auch eine nur schwache Komplementbindung zur kompletten Hemmung der Hämolyse führen.

Aus dem Jahre 1936 wird über eine umfangreiche Arbeit von Cl. Auguste berichtet, der die WaR in dem durch Salzsäure von

seiner fällbaren Fraktion befreiten Serum anstellt. Er prüft den Ausfall der WaR im Gesamtserum, in der nichtfällbaren Fraktion und in der fällbaren. Letztere erwies sich als von untergeordneter Empfindlichkeit und Spezifität, dagegen zeigte die nicht fällbare Substanz eine gleichmäßige Spezifität und eine dem Gesamtserum überlegene Empfindlichkeit.

Abweichend von der Originalmethode und der Frankfurter Methode, die zehnfach verdünntes Komplement und immer gleiche Mengen verwenden, gibt es solche, die eine Auswertung des Komplements vornehmen und mit der minimal lösenden Dosis bzw. einem konstanten Vielfachen derselben arbeiten. Besonders empfiehlt sich das Arbeiten mit geringeren Komplementmengen dann, wenn auch die übrigen Reagentien entsprechend eingestellt sind. So arbeitet Kolmer mit 1/30 Verdünnung.

Für letztere Methode wird aber gerade von F. Boerner und M. Lukens der Gebrauch von $2^1/_2$ Einheiten Komplementmenge vorgeschlagen, außerdem verwenden sie wenigstens 48 Stunden alte Hammelblutkörperchen, da diese die beste Hämolyse geben. Die Dosis der verwendeten Serummenge wird von den genannten Autoren wie auch von Kolmer selbst auf 0,2 erhöht. Ferner hat dieser durch Zusatz azetonlöslicher Lipoide eine hohe Empfindlichkeit des Antigens erreicht. Auf solche Weise wurde die Empfindlichkeit der Reaktion gesteigert, ohne daß die Spezifität eine Einbuße erleidet.

Andere Variationen der Originalmethode beziehen sich noch auf die Temperatur während der Bindungszeit und auf die Ablesung. So wird z. B. von den einen Eisschrank- und Eiswassertemperatur (0—8 Grad) verwandt. Andere wieder empfehlen paralleles Arbeiten mit Kälte- und Wärmemethoden. Pietravalle nimmt an, daß die Sera bei 37 Grad Alkali entwickeln, das abschwächend wirkt, und daß es vor allem stärker saure Sera seien, die bei der Wärmemethode kräftiger reagieren. Außerdem sind noch zu nennen: Zeissler, der das Graetz'sche Verfahren (je eine halbe Stunde bei 0 Grad, 6 Grad, 37 Grad) mit der Kaupschen Modifikation, Frank, der es mit der Noguchi-Modifikation, Rubinstein, der es mit der Hecht-Reaktion kombiniert.

Die Ablesung, die nach der Originalmethode, wie nach der Reichsvorschrift dann erfolgt, wenn in den Versuchen mit Normal-

serum, sowie in den Serum- und den Antigen-Kontrollen Hämolyse eingetreten ist, erfolgt bei verschiedenen Autoren zu verschiedenen Zeiten. Kaup und Hecht lesen nach fixen Zeiten ab, und zwar ersterer nach $^3/_4$ Stunden, letzterer nach $^3/_4$ Stunden Brutschrankaufenthalt zum ersten, nach weiteren $^3/_4$ Stunden Zimmertemperatur zum zweiten Male. Boas liest erst nach 2 Stunden Brutschrank ab und bestimmt dann den Hämolysegrad durch Kolorimetrie (wie auch Hecht, Werner, Gilbert u. a.).

Neben der Komplementbindung sind insbesondere auch die Flockungsreaktionen mannigfach variiert worden und aus dem Bestreben, eine möglichst hohe Empfindlichkeit bei bestmöglicher Ausschaltung unspezifischer Ausfälle zu erreichen, sind eine fast allzu große Menge von Reaktionen entstanden, die immer wieder eifrig Änderungen und Verbesserungen erfahren. Auch sind in den letzten Jahren etliche neuartige hinzugekommen. Somit ist das Bild, das sich auf diesem Gebiete zeigt, sehr mannigfaltig. Einige der wichtigeren von ihnen sollen hier kurz besprochen werden.

Bei der Ausflockung kommt es ganz wesentlich auf die Extraktkonzentrationen an. Sie müssen den optimalen Dispersitätsgrad besitzen, d. h. hinreichend grob-dispers sein, um zu einer ablesbaren Flockung oder Trübung zu führen. Sie dürfen aber doch über eine bestimmte Grenze der Dispersität nicht hinausgehen, sollen unspezifische Reaktionen vermieden werden.

Allen Flockungsreaktionen gemeinsam ist der Beginn der Reaktion mit einer Verdünnung alkoholischer Extrakte mit Wasser oder Kochsalzlösung. Dies führt in zweckmäßiger Wese den Übergang der echten Lipoidlösung in eine kolloidale herbei, und es gelingt entweder durch Variation der Mengenverhältnisse oder durch die Art der Verdünnung (rasche, zweizeitige oder langsame Verdünnung) die verschiedensten Dispersitätsgrade oder auch feine Suspensionen herzustellen. Vom gleichen Dispersitätsgrad oder von der gleichen Körnchengröße hängen die Bedingungen scharf ab.

So zeichnen sich Meinickes 3. Modifikation (D. M.) und Meinickes Trübungsreaktion (M.T.R.) dadurch aus, daß die alkoholischen Extrakte nach Vorextraktion mit Äther aus getrocknetem Organpulver gewonnen werden. Es sind beides Reaktionen mit Extrakten ohne Cholesterinzusatz. Bei der M.T.R. handelt es

sich im Grunde auch um eine Flockungsreaktion, die als Schnellverfahren geübt wird. Das Cholesterin wird hiebei durch Tolubalsam ersetzt.

Die neue 'Meinicke's-Klärungs-Reaktion (M.K.R., insbesondere die M.K.R. 2) ist kein Schnellverfahren. Sie wird dann als positiv angesehen, wenn die Zwischenflüssigkeit sich durch Sedimentierung der Flocken klärt.

E. de Gregorio und E. Lopez (1935) heben nach Vergleich der M.K.R. 2 mit der WaR, der Hechtschen, der Trübungsreaktion von Meinicke und der Kahnschen Reaktion in 1500 Seren die große Spezifität der Reaktion und die damit begründete Brauchbarkeit hervor. Unspezifische Reaktionen wurden nur in je 2 Fällen von Epididymitis gonorrhoica und von subakutem Lymphogranuloma inguinale erhalten. B. Spagnoli hat 428 Seren und 110 Liquores untersucht und dabei eine deutliche Überlegenheit der M.K.R. 2 gegenüber der WaR gefunden. Meinicke selbst betont (1934), daß unspezifische Ausschläge mit der M.K.R. 2 selten seien. Bei Meningitis neige der Liquor infolge der bakteriellen Zersetzung und des reichen Zellgehaltes dazu, unspezifische Resultate zu ergeben; ähnlich bei Hirntumoren, bei denen Meinicke Antikörper im Liquor gegen das Tumorgewebe oder gegen Hirnsubstanz annimmt. Bei allen Phtisikern kann es auch im Serum infolge reichlicher Antikörper gegen die Lipoide der Tuberkelbazillen zu fälschlich positiven Syphilisreaktionen kommen. Die zahlenmäßige Angabe der Reaktionsstärke ermöglicht Behandlungserfolge und Möglichkeiten viel exakter zu beurteilen wie bisher. Auch G. Battistini findet die Spezifität der M.K.R. 2 ganz ausgezeichnet. Von 1446 nicht syphilitischen Fällen waren bloß 0,17 % positiv, während die WaR 0,95 % ergab. Positiv waren von den sicher syphilitischen mit der M.K.R. 2 95,94 %, mit der WaR 78,37 %.

Eine andere Reaktion, die viel geübt wird, ist die Bruck'sche Methode (B.R.). Es handelt sich dabei nicht um Ausflockung einer Extraktemulsion, sondern um Agglutination einer Extraktsuspension. Verwandt werden aktive und inaktive Sera, eine Übung, die wegen des bei der Methode verwandten höheren Salzgehaltes verständlich ist.

Die Flockungsreaktion nach Vernes (Syphilimetrie), die alkoholische Extrakte aus getrocknetem Organpulver nach Vorextraktion mit Äthylenperchlorür verwendet, erstrebt eine quantitativ genaue Auswertung des Reaktionsgrades und Rückschlüsse auf die jeweilige Infektionsschwere. Hierüber hat im Jahre 1935 Trautmann in seinen „Richtlinien zur Diagnose und Behandlung der Syphilis durch die Vernes'sche Flockungsreaktion" berichtet. Die Methode beruht darauf, daß unter bestimmten Bedingungen in dem fraglichen Medium eine wolkige Flockung auftritt, die oft schon mit dem bloßen Auge, sonst aber mit besonderen Instrumenten erkennbar ist (Photometer von Vernes, Bricq und Joon). Durch derartige Spezial-Meßinstrumente lassen sich die dieser Reaktion leicht anhaftenden Fehler in der Methodik gut ausschalten. Bei der Vernes'schen Flockungsreaktion ist es notwendig, den zwischen Normalem und Pathologischem liegenden Nullpunkt zu bestimmen. Der Vernes'sche Nullpunkt ist nach zahlreichen Vergleichsversuchen zwischen pathologischen und normalen Seren eingestellt worden.

Trautmann kommt nun in seiner Arbeit zu interessanten Ergebnissen über die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten dieser syphilimetrischen Methode. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, die Diagnose schon oder noch zu stellen, wenn die anderen sonst üblichen Methoden noch kein positives Ergebnis zeigen oder sich die Erkrankung gerade in einem latenten Stadium befindet. Während der Behandlung ist es nach Angaben des Verfassers leicht, auf Grund der Reaktion in jedem Stadium abzulesen, ob die eingeschlagene Therapie schon einen Erfolg gezeitigt hat oder nicht. Im Verfolg seiner Erfahrungen mit dieser Methode kommt der Verfasser zu der Forderung, die Medikamente etwa alle drei Wochen zu wechseln und alle Präparate, die sich durch die Flockungsreaktion als — zum mindesten zur Zeit — unwirksam herausgestellt haben, abzusetzen. Er gibt dann ein Behandlungsschema an, wie es sich nach seinen Erfahrungen auf Grund der Reaktion bewährt hat. E. Epstein und A. Domes, die die genannte Methode im Vergleich mit der WaR, Meinicke-Flockungs- und Klärungs-Reaktion und der Müllerschen Ballungsreaktion an 1400 Fällen ausgeführt hatten, kommen in ihrem Bericht (1936) zu dem Ergebnis, daß die Vernessche Reaktion nicht zur allgemei-

nen Verwendung angeraten werden kann, weil wegen der großen Fluktuation der Patienten und der damit verbundenen geringeren Beobachtungsmöglichkeit eine exakte quantitative Bestimmung des serologischen Verlaufs keinen besonderen Wert hat. Für Stationen jedoch, die ihr Patientenmaterial dauernd beobachten können, ist die Anwendung einer quantitativen serologischen Methode, wie sie die Vernessche Reaktion darstellt, sehr empfehlenswert.

Von Kodama wurde noch eine Schichtungsreaktion angegeben, die wie bei der Präcipitin-Reaktion das Serum mit einer Extraktverdünnung überschichtet und den sich an der Grenzfläche entwickelnden Trübungsring abliest. Über die Brauchbarkeit dieser Methode finden sich im Schrifttum noch keine Angaben.

Bei den Flockungsreaktionen mit cholesterinierten Extrakten unterscheidet man die sogenannten Lentocholreaktionen (Lento-Cholesterin) nach dem Vorbilde der alten Sachs-Georgi-Reaktion und versteht darunter die langsam laufenden Reaktionen. Demgegenüber hat man die sogenannten Schnellreaktionen mit dem Namen Citocholreaktionen (Cito-Cholesterin) belegt, Bezeichnungen, die von Sachs und Witebsky erstmals verwendet wurden. Der Zusatz des Cholesterins spielt insofern eine besondere Rolle, als er alkoholische Extrakte fast beliebiger Herkunft für die Serodiagnostik der Syphilis brauchbar macht.

Die wichtigsten dieser Reaktionen sollen kurz dargelegt werden und zwar zunächst die Lentocholreaktionen von Sachs-Georgi, die Sigma-Modifikation nach Dreyer und Ward, die Trübungsreaktion nach Dold und die Müllersche Ballungsreaktion (M.B.R.).

Das Wesen der alten Sachs-Georgi-Reaktion besteht in der Verwendung geeigneter Verdünnungen von cholesterinierten Organextrakten, die durch Extraktion der feuchten Organe mit Alkohol gewonnen sind. Diese werden mit inaktiviertem Patientenserum unter Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung als Verdünnungsmedium im Brutschrank digeriert.

Die Einstellung des Rohextraktes für die Flockungsreaktion erfolgt durch Verdünnen mit Alkohol und Cholesterinzusatz. Dabei kommt es auf eine optimale Reaktion zwischen Extraktlipoid und Cholesteringehalt an. Bei zu geringem Cholesteringehalt besteht

zu geringe Empfindlichkeit, bei zu hohem Cholesteringehalt sind unspezifische Flockungen möglich.

Bei der Sigma-Modifikation nach Dreyer und Ward, die 1921 angegeben wurde, handelt es sich im Grunde um die gleiche Reaktion wie die vorgenannte, nur in etwas veränderter Form. Die Veränderung besteht in der Benützung sogenannter Acetonrestextrakte nach Bordet-Ruelens, unter Verwendung besonders enger Röhrchen und Ablesung mittels einer besonderen Apparatur (Sigma-Apparat). Die Extrakte sind alkoholische Auszüge aus getrocknetem Organpulver, die nach Vorextraktion mit Aceton gewonnen sind.

Größere Mengenverhältnisse als bei den vorigen Reaktionen werden bei der Doldschen Trübungsreaktion verwandt, sodaß die Trübung im größeren Volumen leichter ablesbar wird. Außerdem hat Dold die Formolkontrolle eingeführt, die darauf beruht, daß Formaldehyd die Reaktionsfähigkeit der Lipoidantigene bzw. ihrer Antikörper verhindert. Nach vierstündigem Brutschrankaufenthalt erfolgt bei positivem Ausfall eine Trübung. Da Dold aber auch die Spätablesung der Sicherheit halber durchführt, ist die Bezeichnung „Trübungs-Flockungs-Reaktion mit Formalinkontrolle" für diese Form der Lentocholreaktion entstanden.

Zur Müllerschen Ballungsreaktion (M.B.R.) werden eingeengte, stark cholesterinierte Extrakte verwendet, die nach bestimmten Vorschriften mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und einer vielstündigen Reifung unterzogen werden. Ein Charakteristikum dieser Reaktion sind die äußerst sinnfälligen Ballungsbilder.

Vier Stärkegrade werden unterschieden:

Stärkegrad 4 (++++): Ballung in allen Serumdosen nach 7—9stündigem Brutschrankaufenthalt.

Stärkegrad 3 (+++-): Nach Brutschrankaufenthalt nur in der höchsten Serumdosis Ballung.

Stärkegrad 2 (++): Nach Brutschrankaufenthalt keine Ballung, nach weiterem Zimmeraufenthalt in allen Serumdosen Ballung.

Stärkegrad 1 (+-): Nach Brutschrankaufenthalt keine Ballung, nach weiterem Zimmeraufenthalt nur in der höchsten Serumdosis Ballung.

Die Empfindlichkeit der Ballungsreaktion ist besonders ausgesprochen. Stärkegrad 4 und 3 gelten als mit voller Gewißheit für Syphilis sprechend. Bei negativem Ausfall bleibt die Flüssigkeit nicht immer klar. Es kann (zumal bei Infektionskranhheiten) zu einer Bildung kleinster Präcipitäte oder körniger Bröckel kommen ohne Ballungstendenz. Solche Befunde sind als glatt negativ zu bezeichnen. Müller erblickt in einer derart gegebenen Unterscheidungsmöglichkeit zwischen spezifischen und unspezifischen Flokkungsbildern einen Vorteil seiner Methode.

Wie die Lentocholreaktionen in der Sachs-Georgi-Reaktion, so haben die Citocholreaktionen ihr Vorbild in der Reaktion nach Sachs-Witebsky. Hier werden einfach die bei den Lentocholreaktionen verwandten cholesterinierten Extrakte eingedampft und in starker Konzentration verwendet. Das Prinzip ist also die Einwirkung stark konzentierter Extrakte auf Serum in starker Konzentration. Die Ablesung erfolgt unmittelbar nach dem Hinzufügen der Kochsalzlösung. Wegen ihrer Einfachheit hat sich die Reaktion vorzüglich bewährt.

Eine andere in Amerika viel geübte Reaktion ist die Citocholreaktion nach R. L. Kahn. Auch sie läßt stark konzentierte Extrakte in schwacher Verdünnung mit inaktiviertem Serum in starker Konzentration zusammenwirken. Verwendung finden alkoholische, nach Vorextraktion mit Äther aus getrocknetem Organpulver (Rinderherz) gewonnene cholesterinierte Extrakte wie bei der M.D. und M.T.R. Das Prinzip bleibt insofern dasselbe wie bei der Sachs-Georgi-Reaktion, weil auch sie mit cholesterinierten Rinderherzextrakten arbeitet und den Reaktionsvorgang in einem Medium von physiologischer Kochsalzlösung ablaufen läßt.

Die Frage, ob sich die Kahn-Reaktion (K.R.) und die Citocholreaktion (C.R.) als Schnellreaktionen eignen, wurde 1935 von E. Eickmann untersucht. Dieser kommt dabei zu dem Ergebnis, daß es notwendig ist, bei beiden Reaktionen Extrakontrollen anzusetzen und diese auf Flockung zu untersuchen, da beide Reaktionen Eigenflockungen zeigen können und so unspezifische Resultate erhalten würden. Bei der Ablesung zeigte sich, daß die sicher positiv reagierenden Seren mikroskopisch deutlich Flockung aufwiesen. Bei der C.R. wurde dabei eine gröbere Flockung gesehen als bei der K.R. Eine Vergröberung der Flockung trat ein, wenn

nach Abschluß der Versuche mit der Ablesung noch 10 Minuten gewartet wurde.

Von der Ablesung mit dem Agglutinoskop wird abgeraten, da bei allen Flockungsreaktionen schon bei geringer Flockung der Kontrolle kaum noch die Möglichkeit besteht, die Ablesung frei von subjektiver Beurteilung vorzunehmen. Da weiterhin mit Hilfe des Agglutinoskops die meist auftretenden Eigenflockungen nachgewiesen werden können, die sich der makroskopischen Betrachtung noch entziehen, besteht hiebei die Gefahr, durch zu scharfes Ablesen eine hohe Zahl von unspezifischen Ausfällen zu erhalten.

Für die Sprechstunde des Arztes wird jedoch von der Anwendung der beiden Reaktionen abgeraten. Die K.R. soll nicht geübt werden, weil sie eine große Erfahrung erfordert, die C.R. soll höchstens nur als Kontrolle während der Behandlung von Syphilitikern Verwendung finden, wobei jedoch die einmalige Untersuchung des fraglichen Serums mit Hilfe der WaR nicht zu umgehen ist.

Einen Vergleich zwischen letzterer Reaktion und der K.R. haben L. Fl. Niño und P. Ressmann durch Untersuchung von 3000 Patientenseren mit beiden Reaktionen gezogen und kommen auf Grund eines Berichtes aus dem Jahre 1935 zu folgender Bewertung: Sind beide Reaktionen negativ, so kann man mit großer Wahrscheinlichkeit Syphilis ausschließen; sind beide positiv, so muß man Syphilis vermuten, wenn nicht andere Umstände vorliegen, die das Ergebnis zweifelhaft erscheinen lassen wie Serumlabilisierende Erkrankungen oder solche, deren Erreger eine immunologische Verwandtschaft zur Spirochäta pallida besitzen. Unter sonst gleichen Bedingungen wird die WaR von der Kahn-Reaktion um 45,7 % übertroffen. Fällt die WaR negativ, die K.R. zweifelhaft aus, so besteht in 16,9 % die Wahrscheinlichkeit, daß Syphilis vorliegt.

In der Literatur des Jahres 1935 finden sich auch Vergleiche der K.R. mit der Hinton-Reaktion, die eine Flockungsreaktion mit cholesteriniertem Herzmuskelextrakt darstellt. L. Hollander und C. Schlesinger fanden, daß die Hinton-Reaktion eine wesentlich größere Empfindlichkeit hat. Während die K.R. 460 positive Resultate ergab, zeigte die Hinton-Reaktion 643 an. In 19 Fällen ergab die Hinton-Reaktion fälschlich ein positives Resultat.

Dies ist ein Nachteil der Methode. Die Verfasser empfehlen daher als beste Kombination die Ausführung der WaR, der K.R. und der Hinton-Reaktion.

Von Interesse sind in diesem Zusammenhang auch die Mitteilungen L. Sandovals (1935) von einer Standartisierung des Antigens in Chile für die K.R. Um Ungleichmäßigkeiten bei der Ausführung der Reaktion zu vermeiden, wie sie an und für sich durch die Ausübung in verschiedenen Instituten und durch verschiedene Untersucher leicht vorkommen, hat man sich dort durch Zusammenarbeit von Klinik und Herstellungslaboratorium auf das Kahnsche Antigen der Serie 8 geeinigt.

Eine modifizierte Kahn-Reaktion, wobei die Kahnsche Citocholreaktion allerdings zu einer Lentocholreaktion gemacht wurde, ist die So-Reaktion, die 1932 veröffentlicht wurde. 0,55 ccm physiologische Kochsalzlösung werden möglichst rasch in 0,5 ccm Antigen gegossen. Diese stark trübe, ganz undurchsichtige Extraktverdünnung bleibt zum Reifen 10 Minuten lang stehen. Dann werden hievon je 0,05 bzw. 0,025 ccm in Reagenzgläser zweier Reihen gefüllt, dann je 0,15 ccm inaktivierte Seren hinzugefügt. Die mit dem Antigen-Serum-Gemisch gefüllten Röhrchen werden nach kräftigem Schütteln in einen besonders konstruierten Brutofen bei 38° gebracht. Nach 20 Minuten langer Inkubation wird 1,0 bzw. 0,5 ccm NaCl-Lösung in jedes Röhrchen der zwei Reihen zugefügt. Das Resultat kann man 12—24 Stunden später mit bloßem Auge ablesen.

Diese Reaktion ist von K. Koga (1935) gleichzeitig mit WaR, S.G.R., M.T.R. und Muratas Reaktion nachgeprüft worden, wobei er zu dem Resultat kam, daß So's Reaktion empfindlicher reagiert als M. T. R. Allerdings beläuft sich die unspezifische Reaktion auf 3,67 %.

Auch über eine Schnellflockungsreaktion wird 1935 von F. Rytz berichtet. Ein besonders hergestellter Rinderherzextrakt, der mit Äther und Aceton vorbehandelt wird, liefert die Grundlage für eine neue Flockungsreaktion.

Jeder Extrakt wird genau austitriert, sodaß man die geeignete Reaktion nur mit einem einzigen Röhrchen pro Serum anstellt. In dieses Röhrchen werden 0,15 ccm Serum gegeben; darauf wird es

auf 3 Minuten in ein Wasserbad von 59—60 Grad gestellt. Nachdem man es daraufhin 2 Minuten abkühlen ließ, gibt man in jede Eprouvette 0,05 ccm einer halbgesättigten Ammonsulfatlösung, schüttelt einige Sekunden und gibt dann von der austitrierten Extraktmischung 0,05 ccm dazu. Nach kurzem Aufschütteln wird 1 ccm Kochsalzlösung hinzugefügt und 3 Minuten entweder im Schüttelapparat nach Kahn oder in der Hand geschüttelt. Schließlich gibt man noch 2 ccm Kochsalzlösung dazu und dreht das Röhrchen zwei- bis dreimal um. Die Ablesung kann dann sofort stattfinden und erfolgt entweder mit einer Linse oder mit der Fischerschen Lupe für die K.R. Stark positive Reaktion zeigt dichte Flockenbildung in klarer Flüssigkeit. Negative Reaktion enthält eine leicht opaleszierende Flüssigkeit ohne Flocken. Diese Reaktion ist nach den vergleichenden Untersuchungen des Autors empfindlicher als die übrigen und fast ebenso spezifisch.

Ähnlich wie die Reaktion von Kodama als Schichtungsreaktion unter den Lentocholreaktionen wurden auch Schichtungsreaktionen mit cholesterinierten Extrakten als Schnellflockungsreaktionen ausgearbeitet. Besonders soll hier die von Murata erwähnt werden. Herrold fand die zur K.R. dienenden Extrakte auch zu einer Schichtungsprobe geeignet.

Waren die bisher besprochenen Flockungsreaktionen lediglich auf der physikalisch-chemischen Erscheinungsform der Ausflokkung — was im Grunde auch bei der Trübungs- und Klärungsreaktion der Fall ist — aufgebaut, so hat das Bestreben, die Reaktionen möglichst sinnfällig zu gestalten, auch zu interessanten Färbemethoden geführt. Eine von Hecht eingeführte Verbesserung beruht darauf, daß die Lipoide mit Sudanrot gefärbt werden und die physiologische Kochsalzlösung mit Naphtholgrün. Damit wird größere Empfindlichkeit und leichtere, ja präzisere Ablesung der Resultate erzielt. Die Menge des Farbstoffes wird durch eine besondere Titration festgestellt. Diese Methode ist für die Hecht-Müllersche Ballungsreaktion, für die Sachs-Witebsky- und die K.R. geeignet. Die farbenprächtigen Resultate vermindern Irrtümer in der Ablesung zweifelhafter Resultate beträchtlich.

Zu neuen Modifikationen der Flockungsreaktionen hat auch das Bestreben geführt, mit möglichst geringen Materialmengen auszukommen. Diese Methoden sind als Mikroreaktionen bekannt

geworden. Die Modifikation besteht darin, daß nur sehr geringe Serum- und Extraktmengen Verwendung finden. Für die S.G.R. hat schon Scheer eine besondere Mikromethode angegeben. Auch Meinick'e hat eine Vorschrift ausgearbeitet, wobei besondere Platinösen von geeigneter Größe benützt werden. Er betrachtet diese Reaktion nicht nur als eine Aushilfsmethode für die Untersuchung kleiner Serummengen, sondern hält sie sogar für sicherer als die Meinicke-Makroreaktionen und die übrigen Syphilisreaktionen.

In letzter Zeit wird eine Lues-Reaktion im Kapillarblut, die der Serologe Chediak 1932 angegeben hat und die von P. Dahr in Deutschland nachgeprüft wurde, als besonders geeignet empfohlen, da sie schneller, billiger und einfacher durchzuführen ist als die WaR.

Die Technik ist folgende: Es wird ein Tropfen Blut nach Einstich aus der Fingerbeere entnommen und auf einem Objektträger aufgefangen. Durch Verrühren des Bluttropfens wird eine Defibrinierung erzielt. Danach wird das angetrocknete Blut in 0,3 ccm einer 3,5 % igen NaCl-Lösung aufgelöst. Zu dieser Blutlösung wird 0,3 ccm eines verdünnten Extraktes für die M.K.R. 2 gebracht. Diese Verdünnung wird ebenfalls mit 3,5 % iger NaCl-Lösung im Verhältnis 1:10 hergestellt. Der Objektträger wird nun in eine feuchte Kammer gegeben, 3 Minuten lang mit der Hand geschüttelt und danach etwa eine halbe bis eine Stunde in der feuchten Kammer aufbewahrt. Hierauf erfolgt die Ablesung bei schwacher Vergrößerung im Mikroskop.

Bei negativem Ausfall der Probe verfallen die Erythrozyten der Hämolyse. Bei positivem Ausfall sind sie zu größeren und kleineren Klumpen geballt; bei stark positivem Ausfall zeigt sich eine ganz grobe Verklumpung.

Eine ähnliche Mikroreaktion ist auch die von Kline, die rascher abgelesen werden kann als die vorerwähnte. Auch sie wird auf einem Objektträger vorgenommen, wobei jedoch nicht Blut, sondern Serum in der geringen Menge von 0,05 ccm benützt wird. Diesem wird 0,008 ccm einer Antigen-Verdünnung zugesetzt. Die Mischung dieser geringen Mengen erfolgt auf einem Objektträger in Paraffinkreisen. Nach 4 Minuten Schütteln kann bei 120facher Vergrößerung abgelesen werden. Die Reaktion vereinigt die Vor-

züge der Schnelligkeit mit denen des geringen Materialverbrauchs. Über Empfindlichkeit und Spezifität der Reaktion scheint noch nichts Endgültiges bekannt zu sein.

Bezüglich der Chediakschen Probe stellt H. Schwalm auf Grund vergleichender Untersuchungen fest, daß diese Reaktion den Seroreaktionen sicher gleichwertig und bei seronegativer Lues latens vielleicht sogar überlegen ist. Im ganzen wurden 228 luesverdächtige schwangere Frauen, 151 gynäkologisch erkrankte Patientinnen und 36 Patientinnen mit verschiedenen Krankheiten auf diese Weise untersucht.

Die Kosten der Reaktion betragen rund 1 Pfg. je Fall. Technische Schwierigkeiten bei der Durchführung traten nicht auf, wenn die benutzte Kochsalzlösung stets frisch bereitet war. Da eine Venenpunktion unnötig ist, eignet sich diese Kapillarblut-Luesreaktion insbesondere für Kollektivuntersuchungen.

J. Wendlberger und K. Schreiner haben die Probe an 253 Fällen nachgeprüft. Sie fanden dabei 9,5 % Unterlegenheit gegenüber der WaR-Kontrollreaktion und 5,8 % Überlegenheit, die sich in länger dauerndem Nachweis der positiven Phase während der ordnungsgemäßen antiluischen Behandlung ausdrückt. Die Reaktion läßt sich auch mit auf Papier oder Stoffen — nicht aber auf Holz — eingetrockneten Blutstropfen ausführen. Es handelt sich nach Ansicht der Verfasser um eine einfache, aus verschiedenen Gründen recht vorteilhafte, in hohem Grade spezifische Syphilisprobe, die sich aber trotzdem der Verwendung durch den praktischen Arzt entzieht, weil sie unbedingt die Schulung in serologischen Arbeiten verlangt. Zu einem ähnlichen Resultat kommt auch H. Wendeborn, der diese Probe an 575 Fällen (233 Luiker, 342 luesfreie Fälle) nachgeprüft hat, und findet im Vergleich mit der WaR + Kontrollreaktion eine weitgehende Übereinstimmung. Auch er hält die Probe für ein wertvolles Hilfsmittel in der Lues-Diagnostik.

Zum Schluß soll noch eine neue Reaktion Erwähnung finden, die weder mit Komplementbindung noch mit Flockung etwas zu tun hat und auf einer besonderen Eigentümlichkeit des Blutserums von Syphilitikern beruht. Über sie und die Möglichkeit, sie klinisch zu diagnostischen Zwecken zu verwenden, hat in letzter Zeit Bruno Nolli berichtet. Es kommen dabei zwei Reagentien in Be-

tracht: eine 1 % ige wässerige Lösung von Oxalsäure und eine 1 % ige Lösung vom Kaliumpermanganat. 0,05 ccm Serum werden in 10 ccm destillierten Wassers gelöst. Zu 0,25 ccm dieser Lösung werden 1 ccm der Oxalsäure und 1 Tropfen Kaliumpermanganat hinzugefügt, dann wird gut geschüttelt und nach 10 Minuten abgelesen. Bei negativer Reaktion hat sich die ursprüngliche rote Farbe ein wenig abgeblasst und ist rosarot geworden; die positive Reaktion dagegen verrät sich durch eine mehr oder weniger rote Farbe. Die Ablesung ist äußerst leicht.

Bei Untersuchung von 632 Seren, von denen 156 sicher syphilitisch waren, war der Prozentsatz der positiven nach der neuen Reaktion 83,97, nach WaR 81,46 und nach Meinicke 89,75. Auf Grund dieser Resultate wird die Reaktion für die Praxis empfohlen.

Zusammenfassend muß gesagt werden, daß das Bild, das die moderne Lues-Serologie bietet, insbesondere auf dem Gebiete der Flockungsreaktionen eine geradezu verwirrende Fülle von Erscheinungen aufweist. Auch über die theoretischen Grundlagen der Lues-Reaktionen scheint durchaus noch nicht das letzte Wort gesprochen zu sein. Die Erstellung vollends eines auf die relative Abwägung der einzelnen heute geübten Verfahren gerichteten Werturteils dürfte sehr schwierig sein, da ja auch die erstrebten Ziele nicht immer identisch sind. Den einen kommt es in erster Linie auf eine hohe Empfindlichkeit an, um das Höchstmaß von syphilitischen Herden zu erfassen; die anderen wieder erstreben vor allem die möglichste Wahrung des charakteristischen Gepräges.

Auf jeden Fall wird die gleichzeitige Ausführung mehrerer Reaktionen empfohlen (S a c h s), da Unspezifitäten fast nur bei der einen Methode vorhanden sind und bei der anderen fehlen. Die günstigste Zusammenstellung allerdings der in Frage kommenden Methoden begegnet erheblichen Schwierigkeiten, zumal es nicht ausgemacht ist, daß selbst die von dem Autor einer Methode hergestellten oder kontrollierten Extrakte in ihrer Reaktionsfähigkeit immer identisch sein müssen und dieses Ziel nur durch mühevolle empirische Erprobung und lange praktische Erfahrung annähernd erreicht werden kann. S a c h s empfiehlt die Ausführung der WaR, die er als unerläßlich ansieht, daneben noch unbedingt eine Flokkungs- oder Trübungsreaktion und bringt hierfür die Lentochol-

reaktion (alte S.G.R.) und die Meinicke's Trübungsreaktion (M. T.R.), letztere wegen des rasch ablesbaren sinnfälligen Resultates bei einer hinreichenden Empfindlichkeit in Vorschlag. Die Wahrscheinlichkeit gesteigerter Empfindlichkeit bei verhältnismäßig geringer Gefahr unspezifischer Ausfälle besteht bei der Kahnschen Reaktion, der Müllerschen Ballungsreaktion und der von Sachs-Witebsky angegebenen Citocholreaktion. Das Streben der Forschung aber wird es auch weiterhin sein müssen, bei den Lues-Reaktionen eine höchstmögliche Empfindlichkeit zu erreichen und dabei die Gefahr der Unspezifität auf ein niedrigstes Maß herabzudrücken.

LITERATURANGABEN.

Auguste Ch.: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1936, S. 278.

Battistini Caspare: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1935, S. 466.

Bier Otto G.: Zentralbl. f. Haut- und Geschlechtskrankheiten 1935, S. 188.

Brandt Rob.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, herausgeg. von J. Jadassohn, Berlin 1929.

Eickmann E.: Diss., Hamburg 1935.

Epstein Emil und Domes Alfred: Zentralbl. für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1936, S. 278.

Gregorio E. de und E. Lopez: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1935, S. 571.

Györffy J. und Lissak K.: Zentralbl. für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1935, S. 187.

Koga Kenzi: Zentralbl. für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1935, S. 319.

Müller Rudolf: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, herausgeg. von J. Jadassohn, Berlin 1929.

Niethammer Manfred: Zentralbl. für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1935, S. 319.

Nino Flavio L. und Reßmann Paula: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1935, S. 60.

Nolli Bruno: Zentralbl. für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1935, S. 466.

Quarnacci Mario: Zentralbl. für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1935.

Rajka E.: Zentralbl. für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1935, S. 342.

Rytz F.: Zentralbl. für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1935, S. 279.

Schmitz Joachim: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1935, S. 466.

Schwalm H.: Zentralbl. für Haut- u. Geschlechtskrankheiten 1935, S. 343.

Trautmann R.: Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten 1935.

Wendeborn Herbert: Dermatolog. Wochenschrift 1935/II, S. 1543—47.

Wendlberger J. und Schreiner K.: Dermatolog. Wochenschrift 1935/II, S. 1539—43.

LEBENSLAUF.

Am 1. 2. 1905 in Peißenberg als Sohn der Uhrmacherseheleute Anton und Anna Kaifel geboren, besuchte ich nach fünf Klassen Volksschule in Peißenberg im Jahre 1916/17 die Lateinabteilung der Realschule Weilheim, von 1917 ab das humanistische Gymnasium in Dillingen, wo ich im Jahre 1925 die Reifeprüfung bestand. Nach darauffolgendem mehrsemestrigem Studium an der philosophischen Hochschule in Dillingen und zweijährigem Dienst in der Jugendfürsorge in Augsburg begann ich am 1. 5. 1931 mit dem Studium der Medizin. Letzteres beendigte ich im Sommer 1935, bestand im Winter 1935/36 das medizinische Staatsexamen und erhielt am 17. 2. 1937 die ärztliche Approbation. Nunmehr befinde ich mich im letzten der beiden Assistentenjahre.